

10/519807

PCT/PTO 29 DEC 2004

PCT/JP03/08478

日本国特許庁
JAPAN PATENT OFFICE

03.07.03

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出願年月日
Date of Application: 2002年 7月 3日

出願番号
Application Number: 特願2002-194273

[ST. 10/C]: [JP.2002-194273]

出願人
Applicant(s): 協和醗酵工業株式会社

REC'D 22 AUG 2003

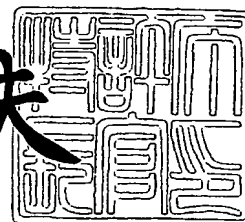
WIPO PCT

PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

2003年 8月 7日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

今井康夫



BEST AVAILABLE COPY

【書類名】 特許願

【整理番号】 H14-0765K7

【提出日】 平成14年 7月 3日

【あて先】 特許庁長官殿

【国際特許分類】 C07D317/08
C07D317/48
C07D317/72

【発明者】

【住所又は居所】 大阪府堺市高須町一丁1番53号 協和醗酵工業株式会
社 堺研究所内

【氏名】 渥美 敏幸

【発明者】

【住所又は居所】 大阪府堺市高須町一丁1番53号 協和醗酵工業株式会
社 堺研究所内

【氏名】 柳沢 新

【発明者】

【住所又は居所】 大阪府堺市高須町一丁1番53号 協和醗酵工業株式会
社 堺研究所内

【氏名】 中條 巖

【発明者】

【住所又は居所】 大阪府堺市高須町一丁1番53号 協和醗酵工業株式会
社 堺研究所内

【氏名】 積木 浩

【発明者】

【住所又は居所】 大阪府堺市高須町一丁1番53号 協和醗酵工業株式会
社 堺工場内

【氏名】 毛利 慎一郎

【特許出願人】

【識別番号】 000001029

【氏名又は名称】 協和醗酵工業株式会社

【代表者】 平田 正

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 008187

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【ブルーフの要否】 要

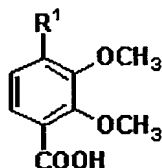
【書類名】 明細書

【発明の名称】 1, 3-ベンゾジオキソール-2-ースピロクロアルカン誘導体の製造法

【特許請求の範囲】

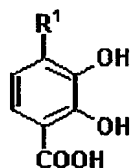
【請求項 1】 式(I)

【化 1】



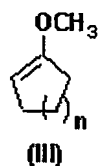
(I)
(式中、R¹はヒドロキシまたは置換もしくは非置換の低級アルコキシを表す) で表される化合物をヨウ化水素で処理することにより式(II)

【化 2】



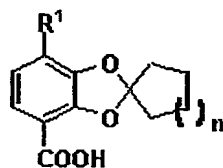
(II)
(式中、R¹は前記と同義である) で表される化合物を得て、上記式(II)で表される化合物を、式(III)

【化 3】



(式中、nは 1 ～ 6 の整数を表す) で表される化合物と反応させて式(IV)

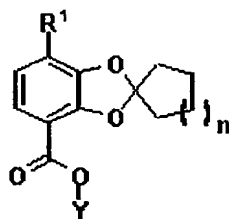
【化 4】



(IV)

(式中、 R^1 および n はそれぞれ前記と同義である) で表される化合物を得て、上記式(IV)で表される化合物を、式(V)

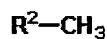
【化5】



(V)

(式中、 R^1 および n はそれぞれ前記と同義であり、 Y は低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の芳香族複素環基を表す) で表される化合物へと変換し、上記式(V)で表される化合物と式(VI)

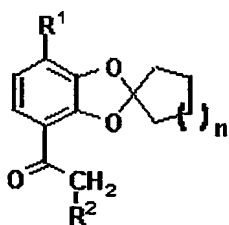
【化6】



(VI)

(式中、 R^2 は置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の芳香族複素環基を表す) で表される化合物を含有する混合物に、塩基を添加し、上記式(V)で表される化合物と上記式(VI)で表される化合物を反応させることを特徴とする式(VII)

【化7】

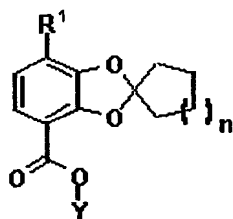


(VII)

(式中、 R^1 、 R^2 および n はそれぞれ前記と同義である) で表される1,3-ベンゾジオキソール-2-スピロシクロアルカン誘導体の製造法。

【請求項2】 式(V)

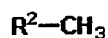
【化 8】



(V)

(式中、 R^1 、 n および Y はそれぞれ前記と同義である) で表される化合物と式(VI)

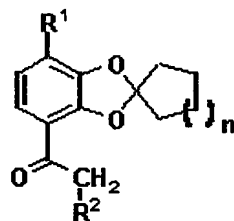
【化 9】



(VI)

(式中、 R^2 は前記と同義である) で表される化合物を含有する混合物に、塩基を添加し、上記式(V)で表される化合物と上記式(VI)で表される化合物を反応させることを特徴とする式(VII)

【化 10】



(VII)

(式中、 R^1 、 R^2 および n はそれぞれ前記と同義である) で表される 1, 3-ベンゾジオキソール-2-スピロシクロアルカン誘導体の製造法。

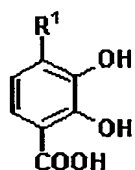
【請求項 3】 塩基がリチウムビス(トリメチルシリル)アミドである請求項 1 または 2 記載の 1, 3-ベンゾジオキソール-2-スピロシクロアルカン誘導体の製造法。

【請求項 4】 式(V)で表される化合物と式(VI)で表される化合物を反応させるときの反応温度が -10°C から 50°C の間の温度である請求項 3 記載の 1, 3-ベンゾジオキソール-2-スピロシクロアルカン誘導体の製造法。

【請求項 5】 Y が n -ブチルである請求項 1 ~ 4 のいずれかに記載の 1, 3-ベンゾジオキソール-2-スピロシクロアルカン誘導体の製造法。

【請求項6】 式(II)

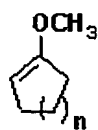
【化11】



(II)

(式中、 R^1 は前記と同義である) で表される化合物を、式(III)

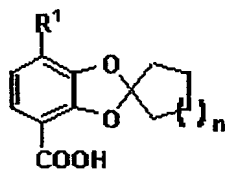
【化12】



(III)

(式中、 n は1～6の整数を表す) で表される化合物と反応させて式(IV)

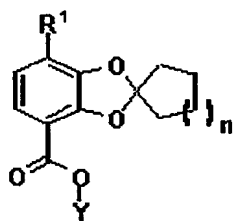
【化13】



(IV)

(式中、 R^1 および n はそれぞれ前記と同義である) で表される化合物を得て、上記式(IV)で表される化合物を、式(V)

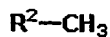
【化14】



(V)

(式中、 R^1 、 n および Y はそれぞれ前記と同義である) で表される化合物へと変換し、上記式(V)で表される化合物と式(VI)

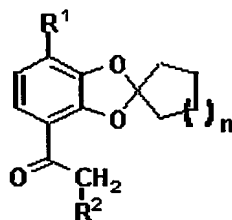
【化15】



(VI)

(式中、 R^2 は前記と同義である) で表される化合物を含有する混合物に、塩基を添加し、上記式(V)で表される化合物と上記式(VI)で表される化合物を反応させることを特徴とする式(VII)

【化16】

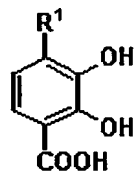


(VII)

(式中、 R^1 、 R^2 および n はそれぞれ前記と同義である) で表される 1, 3-ベンゾジオキソルー 2-スピロシクロアルカン誘導体の製造法。

【請求項7】 式(II)

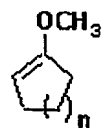
【化17】



(II)

(式中、 R^1 は前記と同義である) で表される化合物を、式(III)

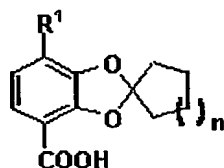
【化18】



(III)

(式中、 n は前記と同義である) で表される化合物と反応させることを特徴とする式(IV)

【化19】

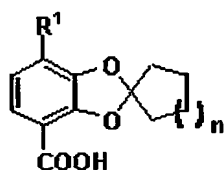


(IV)

(式中、 R^1 および n はそれぞれ前記と同義である) で表される化合物の製造法。

【請求項8】 式(IV)

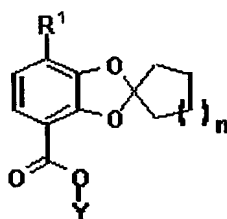
【化20】



(IV)

(式中、 R^1 および n はそれぞれ前記と同義である) で表される化合物を、式(V)

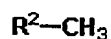
【化21】



(V)

(式中、 R^1 、 n および Y はそれぞれ前記と同義である) で表される化合物へと変換し、上記式(V)で表される化合物と式(VI)

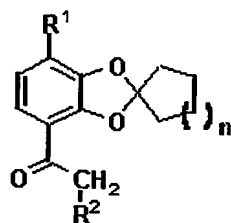
【化22】



(VI)

(式中、 R^2 は前記と同義である) で表される化合物を含有する混合物に、塩基を添加し、上記式(V)で表される化合物と上記式(VI)で表される化合物を反応させることを特徴とする式(VII)

【化 2 3】

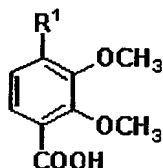


(VII)

(式中、 R^1 、 R^2 および n はそれぞれ前記と同義である) で表される 1, 3-ベンゾジオキソール-2-スピロシクロアルカン誘導体の製造法。

【請求項 9】 式(I)

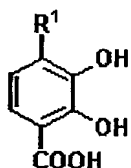
【化 2 4】



(I)

(式中、 R^1 は前記と同義である) で表される化合物をヨウ化水素で処理することを特徴とする式(II)

【化 2 5】



(II)

(式中、 R^1 は前記と同義である) で表される化合物の製造法。

【請求項 10】 R^1 がメトキシである請求項 1～9 のいずれかに記載の製造法

。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、ホスホジエステラーゼ(PDE)IV阻害作用を有し、例えば気管支喘息、アレルギー性鼻炎、腎炎等の炎症アレルギー性疾患、リウマチ、多発性硬化症

、クローン病、乾癬、全身性エリテマトーデス等の自己免疫疾患、うつ病、健忘症、痴呆症等の中枢神経系の疾患、心不全、ショック、脳虚血障害等に起因する虚血再灌流にともなう臓器疾患、インスリン抵抗性の糖尿病、創傷、エイズ等の治療薬として有用な1, 3-ベンゾジオキソール-2-スピロシクロアルカン誘導体の製造法に関する。

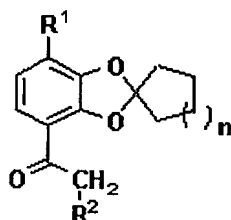
【0002】

【従来の技術】

式(VII) ,

【0003】

【化26】



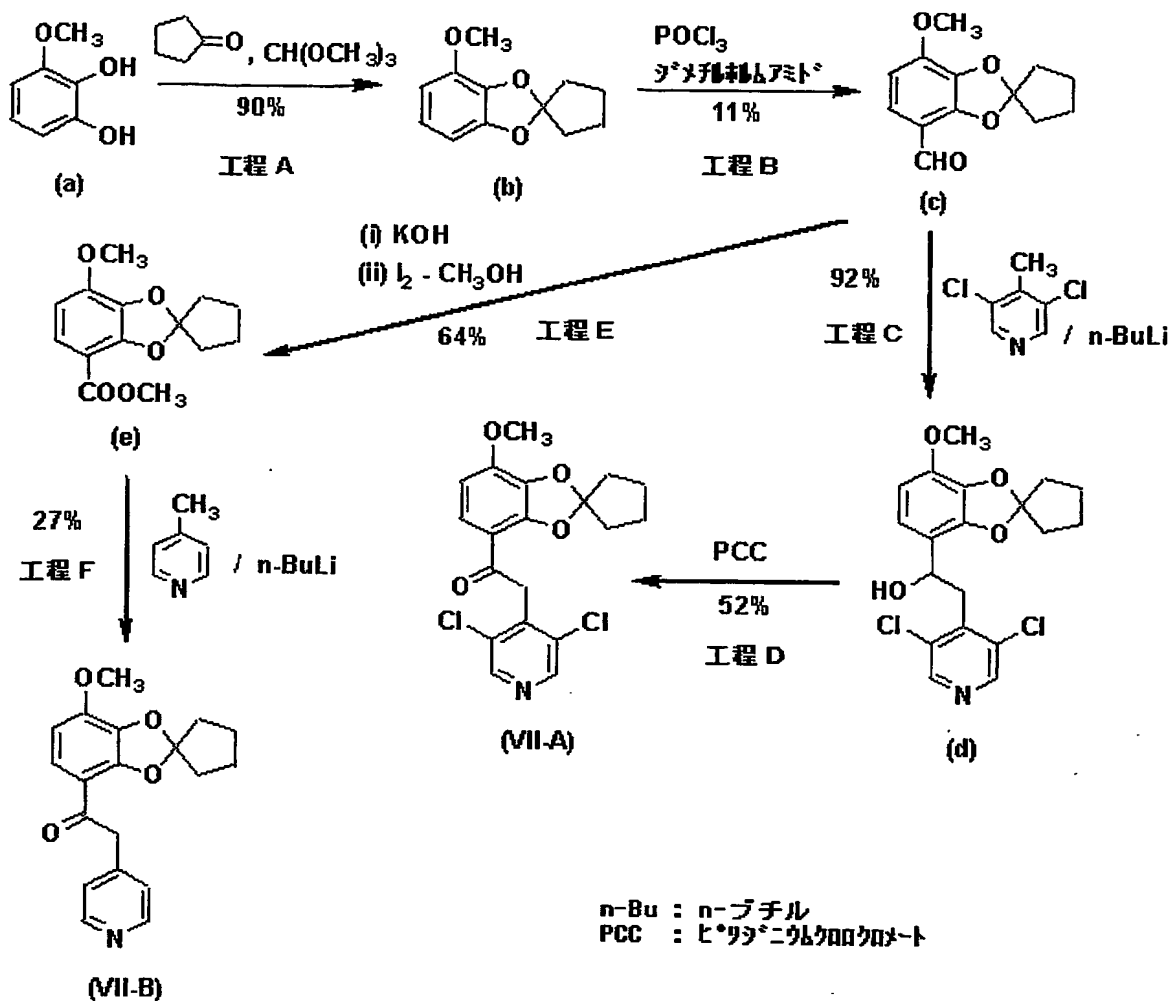
(VII)

【0004】

(式中、 R^1 はヒドロキシまたは置換もしくは非置換の低級アルコキシを表し、 R^2 は置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の芳香族複素環基をし、 n は1～6の整数を表す) で表される1, 3-ベンゾジオキソール-2-ススピロシクロアルカン誘導体を含む化合物がPDE IV阻害作用を有し、例えば喘息、アレルギー、リウマチ、乾癬、心筋梗塞、うつ病、健忘症、多発性硬化症、クローン病、全身性エリテマトーデス、糖尿病、創傷、エイズ等の治療薬として有用であることがW0 96/36624に開示されている。W0 96/36624に開示されている該1, 3-ベンゾジオキソール-2-ススピロシクロアルカン誘導体の具体的な製造法は以下の通りである。

【0005】

【化27】



【0006】

しかしながら、WO 96/36624に開示されているこれらの製造法は、(1)工程Aで得られる化合物(b)が油状物質であるため結晶化による単離精製が困難であること、(2)工程B、工程C、工程Dおよび工程Fにおいては、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによる精製が必要であること、(3)各工程における収率が低いため、総収率が5%前後と低収率であること等の課題を有する。目的とする1, 3-ベンゾジオキソルー2-スピロクロアルカン誘導体およびそれらの製造のための中間体を工業的に大量供給する場合、上記の課題を解決することが求められる。すなわち、高収率で、例えばシリカゲルカラムクロマトグラフィー等による煩雑な精製方法を回避できる簡便で効率的な工業的製造法の開発が求められている。

【0007】

【発明が解決しようとする課題】

本発明の目的は、PDE IV阻害作用を有し、例えば気管支喘息、アレルギー性鼻炎、腎炎等の炎症アレルギー性疾患、リウマチ、多発性硬化症、クローン病、乾癬、全身性エリテマトーデス等の自己免疫疾患、うつ病、健忘症、痴呆症等の中枢神経系の疾患、心不全、ショック、脳虚血障害等に起因する虚血再灌流にともなう臓器疾患、インスリン抵抗性の糖尿病、創傷、エイズ等の治療薬として有用な1, 3-ベンゾジオキソール-2-スピロシクロアルカン誘導体を、高収率で簡便かつ大量に製造する方法を提供することにある。

【0008】

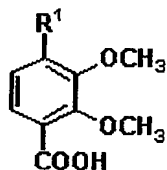
【課題を解決するための手段】

本発明は、以下の(1)～(10)に関する。

(1) 式(I)

【0009】

【化28】



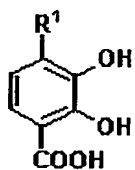
(II)

【0010】

(式中、R¹はヒドロキシまたは置換もしくは非置換の低級アルコキシを表す) で表される化合物をヨウ化水素で処理することにより式(II)

【0011】

【化29】



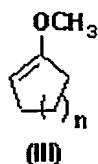
(III)

【0012】

(式中、 R^1 は前記と同義である) で表される化合物を得て、上記式(II)で表される化合物を、式(III)

【0013】

【化30】

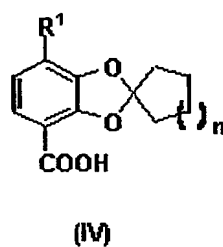


【0014】

(式中、 n は1～6の整数を表す) で表される化合物と反応させて式(IV)

【0015】

【化31】

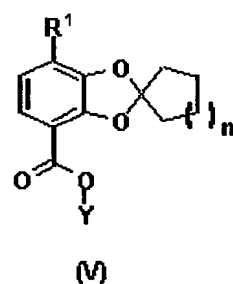


【0016】

(式中、 R^1 および n はそれぞれ前記と同義である) で表される化合物を得て、上記式(IV)で表される化合物を、式(V)

【0017】

【化32】



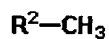
【0018】

(式中、 R^1 および n はそれぞれ前記と同義であり、 Y は低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の芳香族複素環基を表す) で表される化合

物へと変換し、上記式(V)で表される化合物と式(VI)

【0019】

【化33】



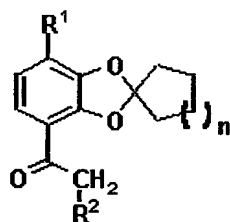
(VI)

【0020】

(式中、 R^2 は置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の芳香族複素環基を表す)で表される化合物を含有する混合物に、塩基を添加し、上記式(V)で表される化合物と上記式(VI)で表される化合物を反応させることを特徴とする式(VII)

【0021】

【化34】



(VII)

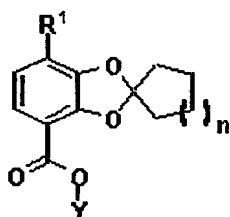
【0022】

(式中、 R^1 、 R^2 および n はそれぞれ前記と同義である)で表される1,3-ベンゾジオキソール-2-ススピロクロアルカン誘導体の製造法。

(2) 式(V)

【0023】

【化35】



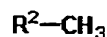
(VIII)

【0024】

(式中、 R^1 、 n および Y はそれぞれ前記と同義である) で表される化合物と式(VI)

【0025】

【化36】



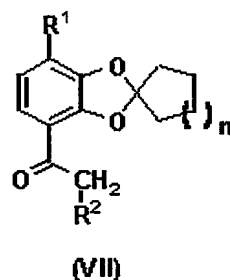
(VI)

【0026】

(式中、 R^2 は前記と同義である) で表される化合物を含有する混合物に、塩基を添加し、上記式(V)で表される化合物と上記式(VI)で表される化合物を反応させることを特徴とする式(VII)

【0027】

【化37】



【0028】

(式中、 R^1 、 R^2 および n はそれぞれ前記と同義である) で表される 1, 3-ベンゾジオキソール-2-スピロシクロアルカン誘導体の製造法。

(3) 塩基がリチウムビス(トリメチルシリル)アミドである上記(1)または(2)記載の 1, 3-ベンゾジオキソール-2-スピロシクロアルカン誘導体の製造法。

(4) 式(V)で表される化合物と式(VI)で表される化合物を反応させるときの反応温度が -10°C から 50°C の間の温度である上記(3)記載の 1, 3-ベンゾジオキソール-2-スピロシクロアルカン誘導体の製造法。

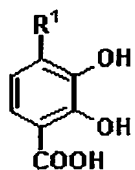
【0029】

(5) Y が n -ブチルである上記(1)~(4)のいずれかに記載の 1, 3-ベンゾジオキソール-2-スピロシクロアルカン誘導体の製造法。

(6) 式(II)

【0030】

【化38】



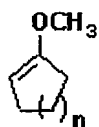
(II)

【0031】

(式中、R¹は前記と同義である) で表される化合物を、式(III)

【0032】

【化39】



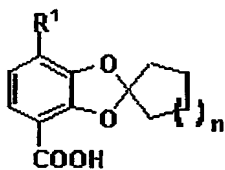
(III)

【0033】

(式中、nは1～6の整数を表す) で表される化合物と反応させて式(IV)

【0034】

【化40】



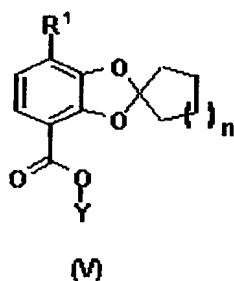
(IV)

【0035】

(式中、R¹およびnはそれぞれ前記と同義である) で表される化合物を得て、上記式(IV)で表される化合物を、式(V)

【0036】

【化 4 1】

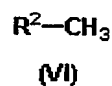


【0037】

(式中、 R^1 、 n および Y はそれぞれ前記と同義である) で表される化合物へと変換し、上記式(V)で表される化合物と式(VI)

【0038】

【化 4 2】

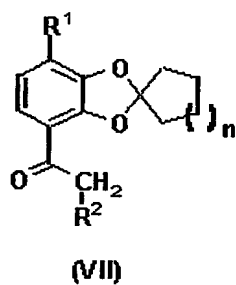


【0039】

(式中、 R^2 は前記と同義である) で表される化合物を含有する混合物に、塩基を添加し、上記式(V)で表される化合物と上記式(VI)で表される化合物を反応させることを特徴とする式(VII)

【0040】

【化 4 3】



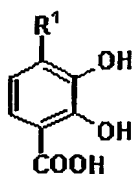
【0041】

(式中、 R^1 、 R^2 および n はそれぞれ前記と同義である) で表される 1, 3-ベンゾジオキソルー 2-スピロシクロアルカン誘導体の製造法。

(7) 式(II)

【0042】

【化 4 4】



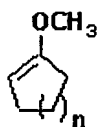
(II)

【0043】

(式中、R¹は前記と同義である) で表される化合物を、式(III)

【0044】

【化 4 5】



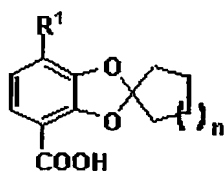
(III)

【0045】

(式中、nは前記と同義である) で表される化合物と反応させることを特徴とする式(IV)

【0046】

【化 4 6】



(IV)

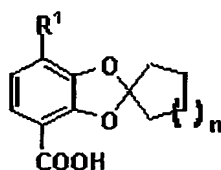
【0047】

(式中、R¹およびnはそれぞれ前記と同義である) で表される化合物の製造法。

(8) 式(IV)

【0048】

【化 47】



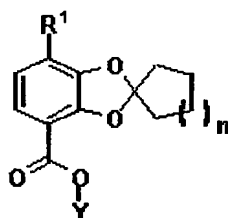
(IV)

【0049】

(式中、 R^1 および n はそれぞれ前記と同義である) で表される化合物を、式(V)

【0050】

【化 48】



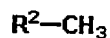
(V)

【0051】

(式中、 R^1 、 n および Y はそれぞれ前記と同義である) で表される化合物へと変換し、上記式(V)で表される化合物と式(VI)

【0052】

【化 49】



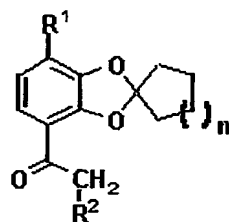
(VI)

【0053】

(式中、 R^2 は前記と同義である) で表される化合物を含有する混合物に、塩基を添加し、上記式(V)で表される化合物と上記式(VI)で表される化合物を反応させることを特徴とする式(VII)

【0054】

【化50】



(VII)

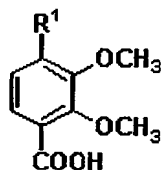
【0055】

(式中、 R^1 、 R^2 および n はそれぞれ前記と同義である) で表される 1, 3-ベンゾジオキソール-2-ースピロシクロアルカン誘導体の製造法。

(9) 式(I)

【0056】

【化51】



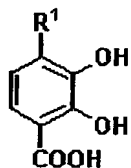
(II)

【0057】

(式中、 R^1 は前記と同義である) で表される化合物をヨウ化水素で処理することを特徴とする式(II)

【0058】

【化52】



(III)

【0059】

(式中、 R^1 は前記と同義である) で表される化合物の製造法。

(10) R^1 がメトキシである上記(1)～(9)のいずれかに記載の製造法。

【0060】

【発明の実施の形態】

以下、式(I)で表される化合物を化合物(I)と呼ぶ。化合物(I-A)は化合物(I)に包含されていることを意味する。他の式番号で表される化合物についても同様である。

化合物(I)～(VII)の各基の定義において、

低級アルキルおよび低級アルコキシのアルキル部分としては、例えば直鎖または分岐状の炭素数1～6のアルキル、具体的にはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ネオペンチル、ヘキシル等があげられる。

【0061】

低級アルケニルとしては、例えば直鎖または分岐状の炭素数2～6のアルケニル、具体的にはビニル、アリル、ブテニル、ペンテニル、ヘキセニル等があげられる。

低級アルキニルとしては、例えば直鎖または分岐状の炭素数2～6のアルキニル、具体的にはエチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル、ヘキシニル等があげられる。

【0062】

アラルキルとしては、例えば炭素数7～20のアラルキル、具体的にはベンジル、ナフチルメチル、トリフェニルメチル等があげられる。

アリールとしては、例えば炭素数6～14のアリール、具体的にはフェニル、ナフチル、インデニル、アントリル等があげられる。

芳香族複素環基としては、例えば窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる少なくとも1個の原子を含む5員または6員の単環性芳香族複素環基、3～8員の環が縮合した二環または三環性で窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる少なくとも1個の原子を含む縮環性芳香族複素環基等があげられ、具体的にはフリル、チエニル、ピロリル、ピリジル、オキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、トリアジニル、インドリル、キノリニル、シンノリニル、キナゾリニル、キノキサリニル、フタラジニル、プリニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾイミ

ダゾリル、ベンゾトリアゾリル等があげられる。

【0063】

置換低級アルコキシ、置換アラルキル、置換アリールおよび置換芳香族複素環基における置換基としては、同一または異なって例えば置換数1~3の、低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルキルチオ、低級アルキルアミノ、ヒドロキシ、アミノ、ハロゲン、ニトロ、シアノ等があげられる。

ここで示した低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルキルチオおよび低級アルキルアミノのアルキル部分は、前記低級アルキルと同義であり、ハロゲンはフッ素、塩素、臭素、ヨウ素の各原子を意味する。

【0064】

以下に、本発明における化合物(VII)の製造法の例について説明する。

なお、以下に示した製造法において、定義した基が実施する方法の条件下変化するか、または方法を実施するのに不適切な場合には、有機合成化学で常用される方法、例えば官能基の保護、脱保護〔プロテクティブ・グループス・イン・オーガニック・シンセシス (PROTECTIVE GROUPS IN ORGANIC SYNTHESIS)、309頁、ウィリー・インターサイエンス出版 (WILEY-INTERSCIENCE PUBLICATION) (1991年)〕、酸化、還元、加水分解等の方法に付すことにより容易に製造を実施することができる。

【0065】

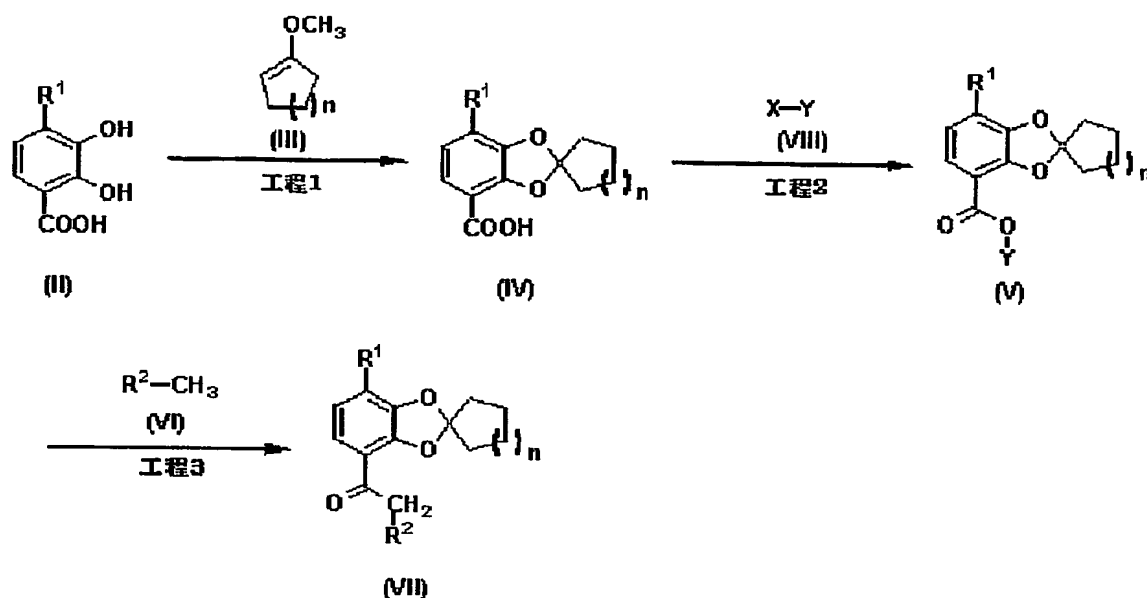
化合物(VII)は次の製造法に従い製造することができる。

製造法 1

化合物(VII)は化合物(II)から次の一連の反応工程に従い製造することができる。

【0066】

【化53】



【0067】

(式中、 R^1 、 R^2 、 Y および n はそれぞれ前記と同義であり、 X はハロゲン、低級アルキルスルホニルオキシまたは置換もしくは非置換のアリールスルホニルオキシを表し、ここで示したハロゲン、低級アルキルスルホニルオキシのアルキル部分およびアリールスルホニルオキシのアリール部分は、それぞれ前記ハロゲン、低級アルキルおよびアリールと同義であり、置換アリールスルホニルオキシにおける置換基は前記置換アリールの置換基と同義である)

【0068】

化合物(II)は市販品として得られるか、または公知の方法[例えばシンセティック・コミュニケーションズ (Synthetic Communications)、16巻、645頁(1986年)等]もしくはそれらに準じて製造することができる。また、後述の製造法2に記載の方法に従えば、より効率的に製造することができる。

化合物(III)は市販品として得られるか、または公知の方法[例えばシンセシス(Synthesis)、38頁(1974年)等]に準じて製造することができる。

化合物(VIII)は市販品として得られるか、または公知の方法[例えば新実験化学講座14 有機化合物の合成と反応(III)、1793頁(1978年)等]もしくはそれらに準じて製造することができる。

【0069】

化合物(VI)は市販品として得られるか、または公知の方法 [例えばW0 94/2045 5、テトラヘドロン・レターズ (Tetrahedron Lett.)、37巻、2565頁 (1996年) 等] もしくはそれらに準じて製造することができる。

【0070】

工程1：化合物(IV)の製造

化合物(II)を無溶媒でまたは反応に不活性な溶媒中、1当量～大過剰量、好ましくは10当量～200当量の化合物(III)と、通常10℃から150℃の間の温度、好ましくは100℃から150℃の間の温度で、10分間～48時間反応させることにより化合物(IV)を製造することができる。

【0071】

反応に不活性な溶媒としては、反応に不活性な溶媒であれば特に限定されないが、例えばベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素系溶媒、ペンタン、ヘキサン、シクロヘキサン等の脂肪族炭化水素系溶媒、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム、四塩化炭素、トリフルオロトルエン、ジクロロベンゼン、クロロベンゼン、テトラリン、ジフェニルエーテル、ジオキサン、ジメトキシエタン、エチレングリコールジメチルエーテル、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、シクロペンタノン、シクロヘキサノン、メチルエチルケトン、スルホラン、酢酸エチル、酢酸プロピル、酢酸ブチル等があげられ、中でもシクロペンタノン、シクロヘキサノン等が好ましく、これらを単独でまたは混合して用いることができる。

【0072】

工程2：化合物(V)の製造

工程1で得られる化合物(IV)を、1～10当量、好ましくは1～1.5当量の化合物(VIII)と、無溶媒でまたは反応に不活性な溶媒中、1～10当量の塩基の存在下、通常-10℃から150℃の間の温度、好ましくは10℃から70℃の間の温度で10分間～48時間反応させることにより化合物(V)を製造することができる。

【0073】

塩基としては、例えばトリエチルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジン、1, 8-ジアザビシク

ロ [5. 4. 0] ウンデセン、1, 4-ジアザビシクロ [2. 2. 2] オクタン、N-メチルモルホリン等の有機塩基、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、水酸化カルシウム、水酸化マグネシウム、水酸化セシウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸カルシウム、炭酸マグネシウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、リン酸ナトリウム、リン酸カリウム、酢酸ナトリウム、酢酸カリウム、カリウムtert-ブトキシド、ナトリウムtert-ブトキシド、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、水素化ナトリウム、水素化カリウム、水素化カルシウム等の無機塩基等があげられ、中でも炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等が好ましい。

【0074】

反応に不活性な溶媒としては、反応に不活性な溶媒であれば特に限定されないが、例えばペンタン、ヘキサン、シクロヘキサン等の脂肪族炭化水素系溶媒、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素系溶媒、テトラリン、ジフェニルエーテル、酢酸エチル、ジクロロメタン、クロロホルム、ジクロロエタン、四塩化炭素、トリフルオロトルエン、ジクロロベンゼン、クロロベンゼン、ピリジン、酢酸エチル、酢酸プロピル、酢酸ブチル、アセトン、アセトニトリル、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、1-メチル-2-ピロリドン、1, 3-ジメチル-2-イミダゾリジノン、ジメチルスルホキシド、スルホラン、ジメチルスルホン、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、エチレングリコールジメチルエーテル、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、メタノール、エタノール、プロパノール、ブタノール、水等があげられ、中でもN, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、1-メチル-2-ピロリドン、1, 3-ジメチル-2-イミダゾリジノン等が好ましく、これらを単独でまたは混合して用いることができる。

【0075】

本工程で得られる化合物(V)は、いずれも次工程に使用可能であるが、化合物(V)を結晶として取得する場合には、中でもYがn-ブチルである化合物がより好ましい。

【0076】

工程 3 : 化合物(VII)の製造

工程 2 で得られる化合物(V)と1~10当量、好ましくは1~2当量の化合物(VI)を反応に不活性な溶媒に溶解し、通常-78℃から50℃の間の温度、好ましくは-10℃から50℃の間の温度で、この溶液に1~5当量、好ましくは2~4当量の塩基を添加し、同温度で5分間~24時間反応させることにより化合物(VII)を得ることができる。

【0077】

反応に不活性な溶媒としては、反応に不活性なものであれば特に限定されないが、例えばペンタン、ヘキサン、シクロヘキサン等の脂肪族炭化水素系溶媒、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素系溶媒、テトラリン、トリフルオロトルエン、クロロベンゼン、ジフェニルエーテル、ピリジン、アセトニトリル、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、1-メチル-2-ピロリドン、1, 3-ジメチル-2-イミダゾリジノン、ジメチルスルホキシド、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、エチレングリコールジメチルエーテル等があげられ、中でもジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ヘキサン等が好ましく、これらを単独でまたは混合して用いることができる。

【0078】

塩基としては、例えばn-ブチルリチウム、sec-ブチルリチウム、tert-ブチルリチウム、リチウムジエチルアミド、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムシクロヘキシルアミド、リチウムビス(トリメチルシリル)アミド、ナトリウムビス(トリメチルシリル)アミド、カリウムビス(トリメチルシリル)アミド、メチルマグネシウムブロミド、エチルマグネシウムブロミド、プロピルマグネシウムブロミド、イソプロピルマグネシウムブロミド、フェニルマグネシウムブロミド、エチルマグネシウムクロリド、プロピルマグネシウムクロリド、イソプロピルマグネシウムクロリド、水素化ナトリウム、水素化カリウム、カリウムtert-ブトキシド等があげられ、中でもリチウムジイソプロピルアミド、リチウムビス(トリメチルシリル)アミド等が好ましい。

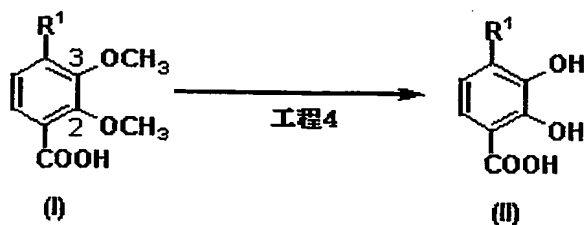
【0079】

製造法 2

化合物(II)は、前述のように市販品として得られるか、または公知の方法 [例えばシンセティック・コミュニケーションズ (Synthetic Communications)、16巻、645頁 (1986年) 等] もしくはそれらに準じて製造することができるが、以下の方法に従えば、より効率的に製造することができる。

【0080】

【化54】



【0081】

(式中、 R^1 は前記と同義である)

工程4：化合物(II)の製造

化合物(I)を溶媒中、2～10当量のヨウ化水素で、通常0℃から100℃の間の温度で、5分間～48時間処理することにより化合物(II)を製造することができる。

【0082】

溶媒としては、特に限定されないが、例えば水、蟻酸、酢酸、プロピオン酸、酪酸、トリフルオロ酢酸、クロロ酢酸、ジクロロ酢酸、トリクロロ酢酸、アセトニトリル、プロピオニトリル、メタノール、エタノール、プロパノール、ブタノール、イソプロピルアルコール、エチレングリコール、グリセリン、エチレングリコールモノメチルエーテル、ジメチルスルホキシド、スルホラン、N，N-ジメチルホルムアミド、N，N-ジメチルアセトアミド、1-メチル-2-ピロリドン、1，3-ジメチル-2-イミダゾリジノン、ジオキサン、酢酸エチル、酢酸プロピル、酢酸ブチル、ペンタン、ヘキサン、シクロヘキサン、ベンゼン、トルエン、キシレン、テトラリン、トリフルオロトルエン、クロロベンゼン、ジフェニルエーテル等があげられ、中でも水、酢酸等が好ましく、これらを単独でまたは混合して用いることができる。

化合物(I)は市販品として得ることができる。

本法によれば、化合物(I)における2位および3位の2つのメトキシ基を高選択的に効率よくヒドロキシル基へと変換可能である。

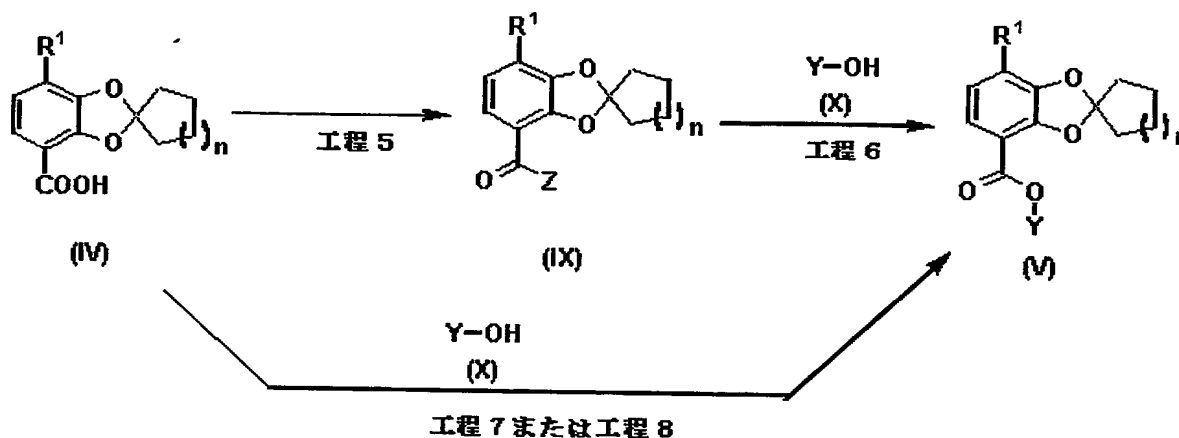
【0083】

製造法3

化合物(V)はさらに、以下の方法によっても製造することができる。

【0084】

【化55】



【0085】

(式中、 R^1 、Yおよびnはそれぞれ前記と同義であり、Zはハロゲンを表し、該ハロゲンは前記ハロゲンと同義である)

【0086】

工程5：化合物(IX)の製造

製造法1の工程1で得られる化合物(IV)を無溶媒または反応に不活性な溶媒中、1当量～大過剰量、好ましくは1当量～10当量のハロゲン化剤で、通常 $-10^{\circ}C$ から $100^{\circ}C$ の間の温度で10分間～48時間処理することにより化合物(IX)を得ることができる。

【0087】

ハロゲン化剤としては、例えば塩化チオニル、オキシ塩化リン、オキシ臭化リン、2塩化オキサリル、ホスゲン等が用いられる。

反応に不活性な溶媒としては、反応に不活性なものであれば特に限定されないが、例えばペンタン、ヘキサン、シクロヘキサン等の脂肪族炭化水素系溶媒、ペ

ンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素系溶媒、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム、四塩化炭素、トリフルオロトルエン、ジクロロベンゼン、クロロベンゼン、テトラリン、ジフェニルエーテル、ピリジン、アセトニトリル、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、1-メチル-2-ピロリドン、1, 3-ジメチル-2-イミダゾリジノン、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、エチレングリコールジメチルエーテル、メチルエチルケトン、アセトン、酢酸エチル、酢酸プロピル、酢酸ブチル等があげられ、これらを単独でまたは混合して用いることができる。

【0088】

また、必要に応じて、触媒量～10当量、好ましくは0.1当量～5当量のピリジン、トリエチルアミン等の塩基および／またはN, N-ジメチルホルムアミド等を添加してもよい。

【0089】

工程6：化合物(V)の製造

工程5で得られる化合物(IX)を無溶媒でまたは反応に不活性な溶媒中、塩基の存在下または非存在下、1当量～大過剰量、好ましくは1当量～200当量の化合物(X)と、通常-10℃から100℃の間の温度で10分間～48時間反応させることにより、化合物(V)を製造することができる。

【0090】

反応に不活性な溶媒としては、反応に不活性なものであれば特に限定されないが、例えばペンタン、ヘキサン、シクロヘキサン等の脂肪族炭化水素系溶媒、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素系溶媒、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム、四塩化炭素、トリフルオロトルエン、ジクロロベンゼン、クロロベンゼン、テトラリン、ジフェニルエーテル、ピリジン、アセトニトリル、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、1-メチル-2-ピロリドン、1, 3-ジメチル-2-イミダゾリジノン、ジメチルスルホキシド、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、エチレングリコールジメチルエーテル、メ

チルエチルケトン、アセトン、酢酸エチル、酢酸プロピル、酢酸ブチル等があげられ、これらを単独でまたは混合して用いることができる。

【0091】

塩基としては、例えばピリジン、4-ジメチルアミノピリジン、N,N-ジエチルアニリン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデセン、1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン、N-メチルモルホリン等の有機塩基、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、水酸化カルシウム、水酸化マグネシウム、水酸化セシウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸カルシウム、炭酸マグネシウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、リン酸ナトリウム、リン酸カリウム、酢酸ナトリウム、酢酸カリウム、カリウムtert-ブトキシド、ナトリウムtert-ブトキシド、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、水素化ナトリウム、水素化カリウム、水素化カルシウム等の無機塩基があげられる。

【0092】

なお、本工程は工程5で得られる化合物(IX)を工程5で単離することなく引き続いて実施することもできる。

【0093】

工程7: 化合物(V)の製造

化合物(IV)を、1~10当量のハロゲン化剤の存在下、1当量~大過剰量、好ましくは1当量~200当量の化合物(X)と、無溶媒でまたは反応に不活性な溶媒中、通常-10℃から100℃の間の温度で10分間~48時間反応させることにより化合物(VI)を製造することができる。

【0094】

ハロゲン化剤としては、例えば塩化チオニル、オキシ塩化リン、オキシ臭化リン、2塩化オキサリル、ホスゲン等が用いられる。

反応に不活性な溶媒としては、反応に不活性なものであれば特に限定されないが、例えばペンタン、ヘキサン、シクロヘキサン等の脂肪族炭化水素系溶媒、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素系溶媒、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム、四塩化炭素、トリフルオロトルエン、ジクロロベン

ゼン、クロロベンゼン、テトラリン、ジフェニルエーテル、ピリジン、アセトニトリル、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、1-メチル-2-ピロリドン、1, 3-ジメチル-2-イミダゾリジノン、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、エチレングリコールジメチルエーテル、メチルエチルケトン、アセトン、酢酸エチル、酢酸プロピル、酢酸ブチル等があげられ、これらを単独でまたは混合して用いることができる。

【0095】

工程8：化合物(V)の製造

化合物(IV)を、無溶媒でまたは反応に不活性な溶媒中、触媒量～10当量、好ましくは0.1当量～5当量の縮合剤の存在下、1当量～大過剰量、好ましくは1当量～10当量の化合物(X)と、通常-10℃から100℃の間の温度で10分間～48時間反応させることにより化合物(V)を製造することができる。

【0096】

なお、必要に応じて、例えば1-ヒドロキシベンゾトリアゾール等の添加剤を加えるとよい。

反応に不活性な溶媒としては、反応に不活性なものであれば特に限定されないが、例えばペンタン、ヘキサン、シクロヘキサン等の脂肪族炭化水素系溶媒、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素系溶媒、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム、四塩化炭素、トリフルオロトルエン、ジクロロベンゼン、クロロベンゼン、テトラリン、ジフェニルエーテル、ピリジン、アセトニトリル、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、1-メチル-2-ピロリドン、1, 3-ジメチル-2-イミダゾリジノン、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、エチレングリコールジメチルエーテル、メチルエチルケトン、アセトン、酢酸エチル、酢酸プロピル、酢酸ブチル等があげられ、これらを単独でまたは混合して用いることができる。

【0097】

縮合剤としては、ペプチド合成に用いられる縮合剤等があげられ、例えばN,

N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド等があげられる。

上記製造法における中間体および目的化合物は、有機合成化学で常用される精製法、例えば濾過、抽出、洗浄、濃縮、再結晶、各種クロマトグラフィー等に付して単離精製することができる。また、中間体においては、特に精製することなく次の反応に供することも可能である。

【0098】

以下、実施例により本発明をさらに具体的に説明するが、本発明はこれらの実施例に何ら限定されるものではない。

【0099】

【実施例】

実施例1: 2-(3, 5-ジクロロピリジン-4-イル)-1-[(7-メトキシ-1, 3-ベンゾジオキサール-2-スピロシクロペンタン)-4-イル]エタン-1-オン (化合物(VII-A))

工程1: 2, 3-ジヒドロキシ-4-メトキシ安息香酸

2, 3, 4-トリメトキシ安息香酸(300.0 g, 1.41 mol)を酢酸(1.8 L)に溶解させ、室温で攪拌しながら、55%ヨウ化水素水溶液(750 mL)を加え、80℃まで加熱した。反応混合物を80℃で10時間攪拌した。2, 3, 4-トリメトキシ安息香酸の消失を高速液体クロマトグラフィー (HPLC) で確認した後、反応混合物を室温まで冷却し、5 mol/L水酸化ナトリウム水溶液(600 mL)を滴下することにより、混合物のpH値を1.5とした。さらに、反応混合物を室温で1時間攪拌した後、析出した固体を濾取し、この固体を水(1.8 L)で洗浄した。得られた固体を減圧下50℃で5時間乾燥させることにより、2, 3-ジヒドロキシ-4-メトキシ安息香酸 (191 g、収率 73%) を白色固体として得た。

融点: 234℃

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 8.54 (brs, 1H), 7.29 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 6.58 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H)

EI-MS: 184 (M^+)

IR (KBr, cm^{-1}): 1651, 1508, 1439, 1394, 1281, 1088, 899, 772

【0100】

工程2: (7-メトキシ-1, 3-ベンゾジオキソール-2-スピロシクロペンタン)-4-カルボン酸

工程1で得られた2, 3-ジヒドロキシ-4-メトキシ安息香酸(138 g, 450 mmol)、1-メトキシシクロペンテン(926 g, 9.4 mol)、およびシクロペンタノン(828 mL)の混合物を120℃で6時間攪拌した。2, 3-ジヒドロキシ-4-メトキシ安息香酸が消失したことをHPLCで確認した後、反応混合物を45℃まで冷却し、10~50 mmHgの減圧下、40~50℃で溶媒を留去した。得られた残渣にトルエン(1.6 L)を添加し、攪拌しながら一旦80℃まで加熱した。さらにこの混合物を攪拌しながら3℃まで2時間かけて冷却し、析出した固体を濾取した。得られた固体をトルエン(414 mL)で洗浄した後、減圧下50℃で6時間乾燥させることにより、(7-メトキシ-1, 3-ベンゾジオキソール-2-スピロシクロペンタン)-4-カルボン酸(166 g、収率 89%)を白色固体として得た。

融点: 215℃

^1H NMR (300 MHz, CHCl_3) δ (ppm): 7.47 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 6.56 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 2.26-2.16 (m, 4H), 1.92-1.86 (m, 4H)

EI-MS: 250 (M^+)

IR (KBr, cm^{-1}): 1678, 1639, 1452, 1286, 1215, 1111, 766

【0101】

工程3: (7-メトキシ-1, 3-ベンゾジオキソール-2-スピロシクロペンタン)-4-カルボン酸 *n*-ブチルエステル

工程2で得られた(7-メトキシ-1, 3-ベンゾジオキソール-2-スピロシクロペンタン)-4-カルボン酸(50 g, 200 mmol)をN, N-ジメチルホルムアミド(500 mL)に溶解した。得られた溶液に炭酸カリウム(27.6 g, 200 mmol)、次いでヨウ化*n*-ブチル(25 mL, 220 mmol)を加え、50℃で4時間攪拌した。(7-メトキシ-1, 3-ベンゾジオキソール-2-スピロシクロペンタン)-4-カルボン酸の消失をHPLCで確認した後、反応混合物を室温まで冷却し、水(500 mL)を滴下し、次いで氷冷下1時間攪拌した後、析出した固体を濾取した。得られた固体を、水500 mLで洗浄し、減圧下25℃で6時間乾燥させることにより、(7-

メトキシ-1, 3-ベンゾジオキソール-2-スピロシクロペンタン)-4-カルボン酸 n-ブチルエステル (59 g、収率 96%) を白色固体として得た。

融点: 51°C

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.39 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 6.51 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 4.29 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 3.93 (s, 3H), 2.25-2.10 (m, 4H), 1.92-1.81 (m, 4H), 1.79-1.66 (m, 2H), 1.50-1.41 (m, 2H), 0.97 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H)

EI-MS: 306 (M^+)

IR (KBr, cm^{-1}): 2955, 1701, 1639, 1450, 1285, 1215, 1107

【0102】

工程4: 2-(3, 5-ジクロロピリジン-4-イル)-1-[(7-メトキシ-1, 3-ベンゾジオキソール-2-スピロシクロペンタン)-4-イル]エタン-1-オン

工程3で得られた(7-メトキシ-1, 3-ベンゾジオキソール-2-シクロペンタノン)-4-カルボン酸 n-ブチルエステル (119 g, 388 mmol) と 3, 5-ジクロロ-4-ピコリン (100 g, 504 mmol) をテトラヒドロフラン (1.5 L) に溶解した。この溶液を 0°C で攪拌しながら 1.0 mol/L リチウムビス(トリメチルシリル)アミド/テトラヒドロフラン溶液 (1165 mL) を滴下した。この混合物を 0°C でさらに 1 時間攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液 (2.9 L)、次いで水 (480 mL) を添加し、分液した。有機層を飽和食塩水 (1.4 L) で洗浄した後、溶媒を減圧下で留去した。固体が析出し始めたところで、留去を止め、アセトン (2.6 L) を加え、50°C で析出した固体を溶解させた。混合物を攪拌しながら室温まで冷却し、水 (1.3 L) をゆっくり滴下した。さらに室温で 30 分間攪拌した後、析出した固体を濾取し、アセトンと水の混合溶媒 (アセトン: 水 = 1:1, 360 mL) で洗浄した。得られた固体を減圧下 50°C で 6 時間乾燥させることにより標記化合物 (132 g、収率 86%、2, 3, 4-トリメトキシ安息香酸からの通算収率 54%) を白色固体として得た。

融点: 149°C

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.50 (s, 2H), 7.47 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 6

.61 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 4.59 (s, 2H), 3.97 (s, 3H), 2.72-2.22 (m, 4H),
1.93-1.88 (m, 4H)

EI-MS: 393 (M^+)

IR (KBr, cm^{-1}): 2968, 1684, 1636, 1504, 1441, 1393, 1335, 1286, 1180, 1101, 959, 787

【0103】

【発明の効果】

本発明により、PDE IV阻害作用を有し、例えば気管支喘息、アレルギー性鼻炎、腎炎等の炎症アレルギー性疾患、リウマチ、多発性硬化症、クローン病、乾癬、全身性エリテマトーデス等の自己免疫疾患、うつ病、健忘症、痴呆症等の中枢神経系の疾患、心不全、ショック、脳虚血障害等に起因する虚血再灌流にともなう臓器疾患、インスリン抵抗性の糖尿病、創傷、エイズ等の治療薬として有用な1, 3-ベンゾジオキソール-2-スピロシクロアルカン誘導体および／またはその中間体を、高収率で簡便かつ大量に製造する方法が提供される。

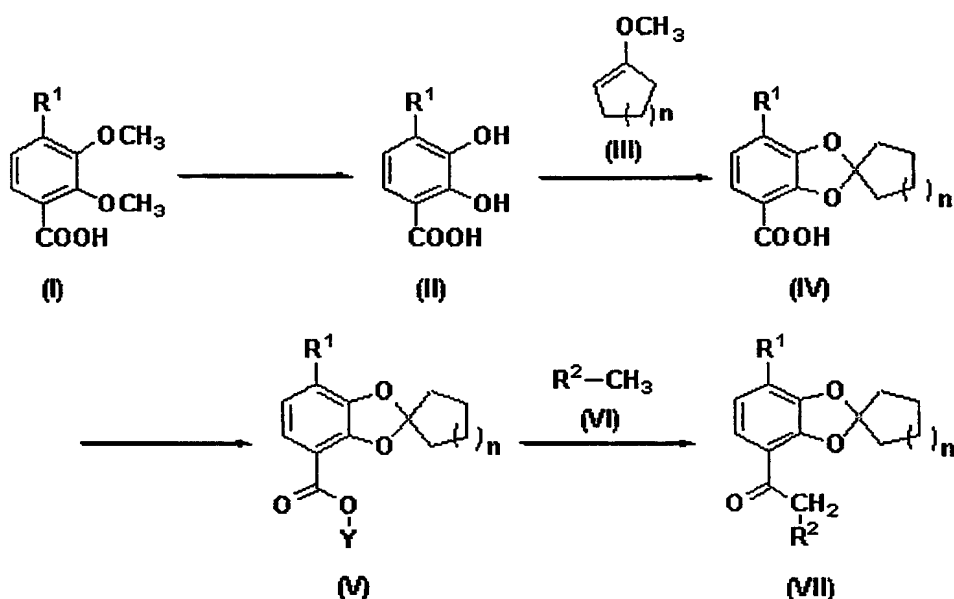
【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 ホスホジエステラーゼ IV阻害作用を有し、例えば気管支喘息、アレルギー性鼻炎等の治療薬として有用な 1, 3-ベンゾジオキソール-2-スピロシクロアルカン誘導体を、高収率で簡便かつ大量に製造する方法を提供すること。

【解決手段】

【化56】



(式中、R¹はヒドロキシまたは置換もしくは非置換の低級アルコキシを表し、R²は芳香族複素環基等を表し、Yは低級アルキル等を表し、nは1～6の整数を表す)

例えば、上記式(V)で表される化合物と上記式(VI)で表される化合物を含有する混合物に、塩基を添加し、上記式(V)で表される化合物と上記式(VI)で表される化合物を反応させることを特徴とする上記式(VII)で表される 1, 3-ベンゾジオキソール-2-スピロシクロアルカン誘導体の製造法を提供する。

【選択図】 なし

特願 2002-194273

出願人履歴情報

識別番号

[000001029]

1. 変更年月日 1990年 8月 6日
[変更理由] 新規登録
住所 東京都千代田区大手町1丁目6番1号
氏名 協和醗酵工業株式会社
2. 変更年月日 2003年 4月25日
[変更理由] 名称変更
住所変更
住所 東京都千代田区大手町1丁目6番1号
氏名 協和醗酵工業株式会社

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☒ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.